

# Carfentanilo: una doble amenaza para la salud pública

Repilado-Álvarez A.<sup>1</sup>, Urquía-Grande ML.<sup>2</sup>, Martínez-Galdámez ME.<sup>3</sup>, Llorente-Ballesteros MT.<sup>4</sup>

Sanid. mil. 2023; 79 (2): 118-124, ISSN: 1887-8571

## RESUMEN

El carfentanilo es un opioide sintético con una potencia 10.000 veces superior a la de la morfina. Esta y otras características lo posicionan como una sustancia de interés dual, pues ha sido empleada como agente incapacitante y como droga de abuso. Entre sus características toxicocinéticas destacan su elevada liposolubilidad y la riesgo de que siga una cinética de eliminación no lineal. En 2002 este compuesto fue empleado por las Fuerzas de Seguridad Rusas para intentar resolver la crisis de rehenes del teatro Dubrovka de Moscú, causando la muerte de al menos 123 rehenes. Por otro lado, se ha empleado como droga de abuso y como adulterante en otras drogas. En caso de intoxicación puede ser necesaria la administración de dosis repetidas de antídoto. Los antecedentes expuestos en este trabajo justifican la necesidad de desarrollar y validar un método analítico para la detección del carfentanilo y su metabolito norcarfentanilo en muestras biológicas.

**PALABRAS CLAVE:** Carfentanilo, Toxicocinética, Agente incapacitante, Droga de abuso, Adulterante, Antídoto.

## Carfentanil: a double threat to public health

### SUMMARY

Carfentanil is a synthetic opioid 10.000 times stronger than morphine. This is why it is a substance with dual interest, since it has been used both as an analgesic and as a drug of abuse. Among the toxicokinetic characteristics of carfentanil, its high lipid solubility stands out. In addition, there is a possibility that carfentanil follows a non-linear elimination kinetics. In 2002, it was used by the Russian Security Forces to try to resolve the hostage crisis at the Dubrovka theater in Moscow, causing the death of at least 123 hostages. On the other hand, it has been used as a drug of abuse and as an adulterant in other drugs. In case of overdose, the administration of repeated doses of antidote may be necessary. The content of this review justifies the need to develop and validate an analytical method for the detection of carfentanil and its metabolite norcarfentanil in biological samples.

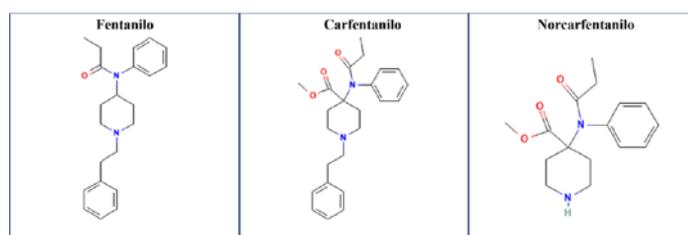
**KEYWORDS:** Carfentanil, Toxicokinetics, Incapacitating agent, Abuse drug, Drug adulteration, Antidote.

## INTRODUCCIÓN

El carfentanilo (1-(2-feniletíl)-4-[fenil(propanoil)amino]piperidin-4-carboxilato de metilo) (figura 1) es un análogo del fentanilo, analgésico opioide ampliamente utilizado en nuestro país indicado en el control del dolor crónico intenso, en el dolor de tipo irruptivo en pacientes adultos con cáncer y como agente anestésico en intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, a diferencia de su antecesor, no está aprobado como medicamento para su uso en humanos. Actualmente, el [<sup>11</sup>C] carfentanilo se utiliza como sonda selectiva en tomografía por emisión de positrones (PET) para el estudio del sistema  $\mu$ -opioide<sup>1</sup>

El carfentanilo fue sintetizado por primera vez en 1974 por la compañía farmacéutica Janssen. Es un compuesto básico (pKa 8,05) que se presenta como un polvo blanco o amarillento

pálido, granulado o cristalino, prácticamente insoluble en agua, pero soluble en cloroformo y diclorometano. El punto de fusión es de 92-94,9° C. También existe en forma de oxalato, sal citrato y sal de clorhidrato siendo en estos casos más soluble en agua<sup>2</sup>.



**Estructura química del fentanilo**

Estructura química del fentanilo, carfentanilo y norcarfentanilo. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary.

Este compuesto, al igual que el fentanilo y sus derivados, tiene una actividad agonista total sobre los receptores  $\mu$  opioides a los que se une selectivamente con una elevada afinidad, por lo que los efectos producidos son análogos a los de otros opioides sintéticos<sup>3-VI</sup>, and -VII domains. An analysis of the binding modes indicates the most potent fentanyl derivatives adopt an extended conformation both in solution and in the bound state, suggesting binding affinity may depend on the conformational

1. Teniente farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid, España.

2. Instituto de Toxicología de la Defensa-Área de Cromatografía. Madrid, España

3. Comandante farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid, España.

4. Coronel farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid, España.

Dirección para la correspondencia: Adrián Repilado Álvarez. Instituto de Toxicología de la Defensa. Complejo Hospitalario Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid, España. Tfno.: 914222628, arepalv@mde.es.

Recibido: 16 de abril de 2023.

Aceptado: 12 de junio de 2023.

DOI: 10.4321/S1887-85712023000200010.

preferences of the ligands. The results are consistent with ligand binding data derived from chimeric and mutant receptor studies as well as structure-activity relationship data reported on a wide range of fentanyl analogues. The binding site model is also compared to that of N-phenethylnormorphine. An overlay of the bound conformation of the opiate and cis-3-methylfentanyl shows the N-phenethyl groups occupy equivalent binding domains in the receptor. While the cationic amines of both ligand classes were found docked to an established anchor site (D149 in TM-III).

Una de las características más relevantes del carfentanilo es su elevada potencia, entre 20 y 100 veces superior a la del fentanilo y 10.000 superior a la de la morfina<sup>4-6</sup>. Por ello, su primera aplicación en terapéutica fue como medicamento veterinario, comercializado bajo el nombre de Wildnil® y empleado como sedante de administración intramuscular en animales de gran tamaño<sup>7</sup> carfentanil is the most dangerous fentanyl derivative. It was recently detected as an adulterant to other illicit drugs and counterfeit pharmaceuticals, contributing to life-threatening hospital admissions and fatalities. Toxic exposure to carfentanil typically occurs through injection, insufflation or inhalation. Carfentanil produces similar pharmacotoxicological effects to other opioids. However, due to its extraordinary potency, reversing carfentanil-induced severe and recurring respiratory depression requires administration of multiple or higher than standard doses of naloxone. Toxicological reports indicate that carfentanil use is strongly connected to polydrug use. Detection of carfentanil requires specific and sensitive analytical methods that are not commonly available in hospitals. Since abuse of carfentanil is an emerging problem, particularly in the United States, there is an urgent need to develop new techniques for rapid determination of intoxication evoked by this drug as well as new treatment regimens for effective overdose maintenance. This review presents current knowledge on pharmacological activity of carfentanil, prevalence and patterns of use, and analytical methods of its detection. Special emphasis is given to carfentanil-related non-fatal and lethal overdose cases.”,”container-title”:”Forensic Science International”,”DOI”:”10.1016/j.forsciint.2021.110715”,”ISSN”:”1872-6283”,”journalAbbreviation”:”Forensic Sci Int”,”language”:”eng”,”note”:”PMID: 33581655”,”page”:”110715”,”source”:”PubMed”,”title”:”Carfentanil - from an animal anesthetic to a deadly illicit drug”,”volume”:”320”,”author”:[{“family”:”Zawilska”,”given”:”Jolanta B.”},{“family”:”Kuczyńska”,”given”:”Katarzyna”},{“family”:”Kosmal”,”given”:”Wiktoria”},{“family”:”Markiewicz”,”given”:”Katarzyna”},{“family”:”Adamowicz”,”given”:”Piotr”}],”issued”:[{“date-part s”:[“2021”,3]]}],”schema”:”https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json”} . Una dosis de 13 mg de carfentanilo es suficiente para sedar a un elefante africano adulto de 1 t de peso<sup>8</sup>. En humanos se considera letal una dosis de 20 µg<sup>9</sup> over 400 confirmed carfentanil cases have been identified. Carfentanil is approximately 100 times more potent than fentanyl with only 20µg of material required to produce a lethal dose. Due to a lack of published spectra for carfentanil HCl, analytical profiles are provided for three recent carfentanil submissions to our laboratory which include infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, isotope ratio mass spectrometry,

and quantitative determination via gas chromatography-flame ionization detection. The three submissions were determined to contain 0.62%, 1.87%, and 0.31% carfentanil HCl, respectively. Each exhibit also contained a fentanyl-related substance (fentanyl or 2-furanylfentanyl).

Estas y otras características han posicionado al carfentanilo como una sustancia de interés dual, pues ha sido empleada como agente incapacitante y como droga de abuso.

El objetivo principal de esta revisión es conocer los riesgos asociados a la exposición o al consumo de carfentanilo para valorar la necesidad de desarrollar un método analítico que permita su determinación en muestras biológicas. Como objetivo secundario se pretende recopilar información farmacoterapéutica de interés relativa a los antidotos empleados en la intoxicación opioide.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el mes de marzo de 2023 se realizó una revisión no sistemática en la base de datos PubMed. En la estrategia de búsqueda se emplearon los términos MeSH: *Carfentanil, weapon, overdose, pharmacokinetics, antidotes*. Aquellos artículos que no disponían de acceso libre fueron proporcionados por la Biblioteca de la Universidad de Alcalá de Henares. Para ampliar y actualizar la información relativa al carfentanilo se consultó el Informe de Evaluación del Riesgo elaborado por el European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### CARACTERÍSTICAS TOXICOCINÉTICAS

La elevada liposolubilidad de este compuesto (XLogP: 3,8)<sup>5</sup> le permite atravesar la barrera hematoencefálica y distribuirse rápidamente al sistema nervioso central, causando efectos a este nivel como la depresión respiratoria, considerado el principal riesgo de la intoxicación aguda<sup>2</sup>. Además, el carfentanilo experimenta una importante unión a proteínas plasmáticas y presenta un elevado volumen de distribución lo que contribuye a explicar la mayor duración de efectos respecto a la de otros opioides sintéticos<sup>10</sup>. Además, aunque no se ha establecido adecuadamente el tiempo de semivida (T.e.<sub>1/2</sub>) en humanos, experimentos en animales apuntan a que el carfentanilo tendría una cinética de eliminación no lineal, lo que dificultaría el aclaramiento del compuesto a dosis más altas<sup>11</sup>. A partir del análisis de las muestras consecutivas tomadas a un paciente atendido por una intoxicación aguda se estimó el T.e.<sub>1/2</sub> de este opioide en 5,7 horas<sup>12</sup> especially because available laboratory narcotic screens do not detect this agent. We describe a 34-year-old man admitted with depressed level of consciousness and in respiratory failure after recreational exposure to a white powder later inferred to contain carfentanil. Urine and whole blood samples were obtained for conventional preliminary drug screen immunoassays for unknown exposures, in addition to utilizing a high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for quantification of carfentanil and its metabolite. The

patient was intubated and required mechanically assisted ventilation for 31 hours until he was able to breathe safely on his own. Pharmacokinetic modeling of three timed blood samples identified the elimination half-life as 5.7 hours for carfentanil and 11.8 hours for the norcarfentanil metabolite. Awakening and breathing spontaneously corresponded to an interpolated blood carfentanil concentration of 0.52 ng/ml. This is the first pharmacokinetic and pharmacodynamic case report on the recreational use of carfentanil. Critical care clinicians should anticipate long periods of ventilatory support in the care of patients exposed to carfentanil.”, “container-title”: “Pharmacotherapy”, “DOI”: “10.1002/phar.2117”, “ISSN”: “1875-9114”, “issue”: “6”, “journalAbbreviation”: “Pharmacotherapy”, “language”: “eng”, “note”: “PMID: 29679387”, “page”: “e41-e45”, “source”: “PubMed”, “title”: “The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Carfentanil After Recreational Exposure: A Case Report”, “title-short”: “The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Carfentanil After Recreational Exposure”, “volume”: “38”, “author”: [{"family”: “Uddayasankar”, “given”: “Uvaraj”}, {"family”: “Lee”, “given”: “Colin”}, {"family”: “Oleschuk”, “given”: “Curtis”}, {"family”: “Eschun”, “given”: “Gregg”}, {"family”: “Ariano”, “given”: “Robert E.”}], “issued”: [{"date-parts”: [“2018”, “6”]}]}, “schema”: “https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json”}. Sin embargo, esta publicación no estudia la farmacocinética poblacional sino el comportamiento cinético en un solo individuo. En cualquier caso, teniendo en cuenta las características del carfentanilo es entendido que tenga un T.e.<sub>1/2</sub> superior al de su análogo fentanilo, estimado en unas 7 horas<sup>13</sup>.

Por otro lado, la liposolubilidad también contribuye a aumentar la capacidad de absorción. Tal es la facilidad para absorber este compuesto que existe un importante riesgo de toxicidad sistémica para el personal técnico y de emergencia que pueda estar expuesto al carfentanilo, ya que su absorción puede ocurrir por diferentes vías: inhalación accidental del polvo, contacto de elementos contaminados como guantes con las mucosas, contacto del líquido con la piel, entre otros<sup>14</sup>. En este sentido el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publicó en 2016 una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de dicha exposición<sup>15</sup>.

El principal metabolito del carfentanilo es el norcarfentanilo (metil-4-((propionil)fenilamino)piperidina-4-carboxilato) (figura 1), producto de la N-desalquilación<sup>(10)</sup>. Sin embargo, este metabolito inactivo no es exclusivo del carfentanilo, ya que el remifentanilo, también origina este compuesto aunque de forma minoritaria<sup>16</sup>GR90291, in six adult patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT).

## ANTECEDENTES EN EL ÁMBITO TÁCTICO

La junta asesora científica de la Organización para la Prohibición de Armas Químicas (OPAQ) ha mostrado en los últimos años un creciente interés por un grupo variado de compuestos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central (CNS)<sup>17</sup>. En esta categoría se encuentran numerosos agentes anestésicos, sedantes, analgésicos y otros compuestos desarrollados inicialmente como medicamentos, pero que pueden llegar a tener una letalidad comparable a la de agentes nerviosos como

el S-[2-(Diisopropilamino)etil]metilfosfonotioato de O-etilo, comúnmente conocido como VX<sup>(18)</sup>. Algunos ejemplos son los agonistas alfa-2-adrenérgicos como clonidina y dexmedetomidina, los anestésicos inhalados como isoflurano y sevoflurano y diferentes analgésicos como el fentanilo y sus análogos, entre los que destaca el carfentanilo.

Estos agentes, considerados «sustancias químicas tóxicas», no están incluidos en las listas de la Convención para la Prohibición de Armas Químicas (CWC), pero están prohibidos por el artículo II.2 de la citada convención, que define las sustancias químicas tóxicas como:

*«Toda sustancia química que, por su acción química sobre los procesos vitales, pueda causar la muerte, la incapacidad temporal o lesiones permanentes a seres humanos o animales. Quedan incluidas todas las sustancias químicas de esa clase, cualquiera que sea su origen o método de producción y ya sea que se produzcan en instalaciones, como municiones o de otro modo».*

El 23 de octubre de 2002, varios terroristas chechenos entraron en el teatro Dubrovka de Moscú, tomando como rehenes a más de 800 personas que se encontraban viendo el musical «Nord-Ost» en aquel momento. Su principal petición fue la de retirar las tropas rusas de Chechenia y amenazaron con hacer volar el teatro por los aires en caso de no ser atendida. A pesar del riesgo para los rehenes, el presidente ruso Vladimir Putin tomó la decisión de no negociar e intentar el rescate.

Se valoraron diferentes opciones y finalmente sobre las 5-5:30 a.m. del 26 de octubre una Unidad de Operaciones Especiales del Servicio de Seguridad Federal Ruso optó por nebulizar, a través de los conductos de ventilación del edificio, una mezcla de agentes químicos incapacitantes<sup>19</sup>. Aproximadamente 15 minutos después, las fuerzas especiales tomaron el teatro<sup>20</sup>. El balance final de bajas fue de 33 terroristas y 129 rehenes, de los que al menos 123 fallecieron a causa de los agentes químicos inhalados. La sintomatología que presentaron los supervivientes recordaba a una clásica intoxicación por opioides: miosis puntiforme, pérdida del nivel de conciencia, depresión respiratoria y cianosis. Parece que los afectados respondieron al tratamiento con naloxona<sup>(21)</sup>. Inicialmente, las autoridades rusas no revelaron la identidad de los compuestos empleados y atribuyeron las muertes de los rehenes a las condiciones en las que estuvieron retenidos durante los 3 días de cautiverio<sup>(22, 23)</sup>. Sin embargo, la presión mediática y política, tanto nacional como internacional terminó por hacer que, cuatro días después del acontecimiento, el ministro de Sanidad ruso Yuri Shevchenko confirmara que el aerosol empleado contenía derivados de fentanilo. Las autoridades rusas no precisaron la composición exacta y argumentaron que no se trataba de compuestos letales, por lo que no consideraban que estuvieran prohibidos por la CWC. Unas dos semanas más tarde, se publicó en el diario The Washington Post un artículo en que varios expertos en el campo de las armas químicas apuntaban al carfentanilo como el posible agente empleado, probablemente en combinación con halotano, un anestésico inhalado<sup>(24)</sup>. Aunque inicialmente existió controversia sobre la presencia o no del halotano en la mezcla anestésica, las últimas

investigaciones parecen apuntar a que este compuesto no se encontraría entre los agentes empleados<sup>21, 25, 26</sup>.

No fue hasta el 2012 cuando el laboratorio de la Defensa de Reino Unido, situado en el parque científico de Porton Down en Wiltshire (Inglaterra), confirmó la presencia de norcarfentanilo en una muestra de orina de un hombre de 56 años que estuvo expuesto al gas. De acuerdo con las notas clínicas, el paciente estuvo expuesto al gas durante 1 hora, cayó inconsciente unas 2-3 horas y tras ser atendido en un hospital de Moscú, 5 días después de la exposición, recogió la muestra en la que se identificó años más tarde la presencia del metabolito de carfentanilo<sup>27,2002</sup>, Russian Special Forces deployed a chemical aerosol against Chechen terrorists to rescue hostages in the Dubrovka theatre. Its use confirmed Russian military interest in chemicals with effects on personnel and caused 125 deaths through a combination of the aerosol and inadequate medical care. This study provides evidence from liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of extracts of clothing from two British survivors, and urine from a third survivor, that the aerosol comprised a mixture of two anaesthetics--carfentanil and remifentanil--whose relative proportions this study was unable to identify. Carfentanil and remifentanil were found on a shirt sample and a metabolite called norcarfentanil was found in a urine sample. This metabolite probably originated from carfentanil.”, container-title:”Journal of Analytical Toxicology”,”DOI:”10.1093/jat/bks078”,”ISSN:”1945-2403”,”issue:”9”,”journalAbbreviation:”J Anal Toxicol”,”language:”eng”,”note:”PMID: 23002178”,”page:”647-656”,”source:”PubMed”,”title:”Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use”,”volume:”36”,”author:”[{"family:”Riches”,”given:”James R.”}, {"family:”Read”,”given:”Robert W.”}, {"family:”Black”,”given:”Robin M.”}, {"family:”Cooper”,”given:”Nicholas J.”}, {"family:”Timperley”,”given:”Christopher M.”}],”issued:”[["2012"]]]”,”schema:”https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json”} . En él destaca como ventajas del carfentanilo su enorme actividad, la más potente entre los análogos del fentanilo y la posibilidad de ser administrado por diferentes vías, incluida la inhalación de vapor o aerosol e incluso la transdérmica.

Los expertos del laboratorio británico sugieren que el interés por parte de los oficiales rusos en el campo de la síntesis de derivados del fentanilo y su actividad sobre los receptores opioides, es anterior a 1994, cuando el general ruso Antonov, exdirector del Instituto Químico Militar de Shikhany (Rusia) publicó el libro titulado *Khimicheskoe Oruzhiye na Rubezhe Dvukh Stolet* (Armas Químicas a Principios de Siglo)<sup>(27)2002</sup>, Russian Special Forces deployed a chemical aerosol against Chechen terrorists to rescue hostages in the Dubrovka theatre. Its use confirmed Russian military interest in chemicals with effects on personnel and caused 125 deaths through a combination of the aerosol and inadequate medical care. This study provides evidence from liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of extracts of clothing from two British survivors, and urine from a third survivor, that the aerosol comprised a mixture of two anaesthetics--carfentanil and remifentanil--whose relative proportions this study was unable to identify. Carfentanil and remifentanil were found on a shirt sample and a metabolite called norcarfentanil was found in a urine sample. This

metabolite probably originated from carfentanil.”, container-title:”Journal of Analytical Toxicology”,”DOI:”10.1093/jat/bks078”,”ISSN:”1945-2403”,”issue:”9”,”journalAbbreviation:”J Anal Toxicol”,”language:”eng”,”note:”PMID: 23002178”,”page:”647-656”,”source:”PubMed”,”title:”Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use”,”volume:”36”,”author:”[{"family:”Riches”,”given:”James R.”}, {"family:”Read”,”given:”Robert W.”}, {"family:”Black”,”given:”Robin M.”}, {"family:”Cooper”,”given:”Nicholas J.”}, {"family:”Timperley”,”given:”Christopher M.”}],”issued:”[["2012"]]]”,”schema:”https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json”} . En él destaca como ventajas del carfentanilo su enorme actividad, la más potente entre los análogos del fentanilo y la posibilidad de ser administrado por diferentes vías, incluida la inhalación de vapor o aerosol e incluso la transdérmica.

Por otro lado, una de las primeras publicaciones relativa a la exposición accidental a este agente fue la de un veterinario al que le salpicó en la cara, los ojos y la boca el contenido de un dardo con 1,5 mg de carfentanilo y 50 mg de xilazina. A pesar del rápido lavado de la zona afectada a los dos minutos experimentó súbitamente somnolencia, por lo que precisó de la administración parenteral de 100 mg de naltrexona y evolucionó favorablemente<sup>28</sup>.

El hecho de que este compuesto pueda ser administrado por diferentes vías sumado a su extraordinaria letalidad hace que el carfentanilo sea considerado una potencial amenaza para muchos expertos<sup>4, 29</sup>.

En este sentido, el Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF), centro creado por la Orden Ministerial 28/2011 de 2 de junio de 2011, incluye el laboratorio de referencia de agresivos químicos de guerra en muestras biológicas. Además, forma parte del Sistema de Apoyo Técnico a la Gestión de Emergencias del Plan Estatal de Protección Civil ante el Riesgo Químico.

### ANTECEDENTES EN EL ÁMBITO DE LAS DROGAS DE ABUSO

De acuerdo con los datos publicados por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2020 se produjeron en Estados Unidos 56.000 muertes relacionadas con el consumo de opioides sintéticos. Esta cifra supone el 82 % de todas las muertes relacionadas con el consumo de opioides, un porcentaje 18 veces superior al de 2013<sup>30</sup>. Esta crisis que afecta a la salud pública estadounidense ha sido denominada como la «tercera ola» y se ha asociado al incremento en el consumo de análogos del fentanilo como carfentanilo<sup>31</sup>.

El carfentanilo está controlado internacionalmente (Lista I de la Convención Única de 1961 de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes). Al igual que otros opioides, entre los principales efectos producidos por el carfentanilo se encuentran la euforia, la relajación, la analgesia y la sedación, lo que hace que tenga un enorme potencial adictógeno y de dependencia.

En Europa la situación es diferente, ya que parece estar ocurriendo un fenómeno inicial que requiere atención. Según el último informe publicado por el Observatorio Español de las

Drogas y las Adicciones, entre los años 2009 y 2020 se notificaron al Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea 67 nuevos opioides sintéticos como furanilfentanilo y ciclopropilfentanilo, detectados por primera vez en España en 2016 y 2018, respectivamente<sup>32</sup>.

La primera notificación al EMCDDA relativa a una incautación de carfentanilo tuvo lugar en Letonia en 2013. Según el informe de evaluación del riesgo elaborado por la EMCDDA<sup>2</sup>, el carfentanilo se administra típicamente por vía intravenosa mezclado con heroína u otros opioides. En más de un 30 % de las incautaciones de carfentanilo se encuentra mezclado con heroína. Sin embargo, la mayoría de las veces los consumidores de heroína no son conscientes de la presencia de este otro compuesto. Existen otras formas de administración, como oral (en forma de polvo, pastillas o solución), intranasal, sublingual, inhalación, de forma transdérmica, entre otras.

Hasta la fecha de publicación del informe de la EMCDDA, en Europa se habían producido 61 muertes asociadas al consumo de carfentanilo, mientras que en Estados Unidos la cifra asciende a más de 800.

Existen diferentes publicaciones relacionadas con el consumo de carfentanilo como droga de abuso. El primer caso presentado en la literatura fue el de un joven de 16 años, encontrado inconsciente, hipotenso, con taquicardia y cianótico que fue atendido en un hospital de Suiza. El joven llevaba consigo un polvo blanco que fue identificado como carfentanilo. Además, el análisis de las muestras tomadas al paciente confirmaron la presencia en suero de carfentanilo (0,6 ng/ml) y norcarfentanilo (0,2 ng/ml)<sup>33</sup>.

En 2018, la Drug Enforcement Administration (DEA) publicó un informe advirtiendo de la presencia y posibles efectos del fentanilo y sus análogos en las incautaciones de cocaína<sup>34</sup>. Más recientemente, el 3 de febrero de 2022 al menos 24 personas fallecieron y más de 80 fueron hospitalizadas en los alrededores de Buenos Aires (Argentina), tras consumir cocaína adulterada con carfentanilo. expertos del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (COCINET) de Argentina confirmaron la presencia de este opioide empleando un método basado en la cromatografía de líquidos acoplado a la espectrometría de masas.

En este sentido, el ITOXDEF incluye los laboratorios de referencia de drogas de abuso y sustancias psicotrópicas. Además, este centro forma parte de la red nacional de laboratorios de drogas del Sistema Español de Alerta Temprana.

## ANTÍDOTOS

Entre los antagonistas opioides puros empleados como posibles antídotos frente al carfentanilo se encuentran la naloxona, naltrexona y nalmefeno. De ellos, únicamente la naloxona está disponible para esta indicación.

La naloxona es un derivado semisintético de la morfina que actúa como antagonista específico de los receptores opioides. Las presentaciones disponibles, formas de administración y algunas observaciones farmacoterapéuticas importantes se recogen en la tabla 1. Sin embargo, tiene dos inconvenientes destacables, el primero es la baja concentración de la presentación comercializada

(0,4 mg/ml) que obliga a disponer de numerosas ampollas para tratar las intoxicaciones más severas. El segundo es la corta semivida de este antagonista (entre una y dos horas)<sup>35</sup> en relación a la del carfentanilo, lo que hace necesaria la administración repetida de dosis superiores de este antídoto<sup>36</sup>.

No obstante, existen otros factores que condicionan la dosis de antídoto requerida como lo son el peso del paciente, la cantidad de opioide que requiera reversión y la afinidad de este por los receptores<sup>37</sup>.

Por otro lado, la naltrexona tiene una potencia antagonista aproximadamente dos veces superior a la de naloxona<sup>38</sup> y suele emplearse como antídoto del carfentanilo en un ratio de 100 mg por cada 1 mg de carfentanilo<sup>39000</sup> times that of morphine and 20-30 times that of fentanyl, based on animal studies. Since 2016, an increasing number of reports describe detection of carfentanil in the illicit drug supply. Little is known about the pharmacology of carfentanil in humans. Its high potency and presumed high lipophilicity, large volume of distribution, and potential active metabolites have raised concerns about the management of people exposed to carfentanil as well as the safety of first responders. Exposed individuals exhibit features of an opioid toxidrome and respond to opioid antagonists such as naloxone, although empiric dose requirements are unknown and very high doses may be required. Rare reports of suspected accidental poisoning of first responders have not been analytically confirmed and are unlikely to represent true poisoning. General occupational hygiene measures, including regular decontamination with soap and water, basic personal protective equipment (nitrile gloves, N95 mask, and eye goggles). Por su parte, nalmefeno, aunque puede considerarse equipotente a la naloxona<sup>40</sup>, presenta una semivida de eliminación de aproximadamente once horas, mucho más larga que la de la naloxona. Sin embargo, tanto naltrexona, como nalmefeno, únicamente están comercializados para otras indicaciones en formas de administración oral por lo que no son útiles dado el bajo nivel de consciencia que presentan los pacientes intoxicados.

Presentaciones comerciales que contienen como único principio activo naloxona. IV: intravenosa, IM: intramuscular, SC: subcutánea, T<sub>máx</sub>: tiempo hasta máxima concentración plasmática, T<sub>e.1/2</sub>: semivida de eliminación, ND: sin datos disponibles.

## CONCLUSIONES

El ITOXDEF, es el órgano técnico superior en el ámbito toxicológico de las Fuerzas Armadas, encargado de la realización de los análisis correspondientes a los problemas de salud en su ámbito de actuación. Los antecedentes expuestos en este trabajo justifican la necesidad de desarrollar y validar un método analítico para la detección del carfentanilo y su metabolito norcarfentanilo en muestras biológicas.

En caso de intoxicación por carfentanilo puede ser necesaria la administración de dosis repetidas de antídoto. La naloxona está disponible como solución inyectable y como solución para pulverización nasal. Ambas presentaciones están indicadas en el tratamiento en caso de sospecha o confirmación de sobredosis por opioides.

## Carfentanilo: una doble amenaza para la salud pública

Presentación comercial	Forma de administración	Observaciones farmacoterapéuticas	Parámetros farmacocinéticos	Referencias
Naloxona 0,4mg/ml ampollas	Bolo IV	- Diagnóstico y tratamiento de la sospecha de sobredosis o intoxicación aguda por opiáceos, <u>la dosis inicial en adultos es 0,4 - 2,0 mg.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Si no se observa mejoría, se pueden repetir las inyecciones de 0,4-0,8 mg a intervalos de 2-3 minutos.</li> <li>o Si tras la administración de 10 mg (25 ampollas de 0,4 mg) no se produce una mejoría significativa se debe pensar en una afección diferente a la sobredosis por opiáceos.</li> </ul> - Administrar lentamente, en al menos 1 minuto.	- <b>Inicio efecto:</b> 2 min. - <b>T.e.<sub>1/2</sub>:</b> 1-1,5h. - <b>Duración media del efecto:</b> 45 min. - 4h (dosis-dependiente).	(41,42)
	Perfusión IV	- Cuando se haya comprobado que la depresión respiratoria ha sido inducida por opiáceos y dado que la duración de algunos de estos compuestos puede ser más prolongada que el bolo intravenoso de naloxona se deberá administrar una perfusión continua. - Habitualmente se diluyen 5 ampollas de 0,4 mg (2 mg) en 500 ml de SFS 0,9% o SG5% (concentración 4 µg/ml) a administrar durante 4 horas. - El ritmo de perfusión se adaptará al estado clínico del paciente	- <b>T.e.<sub>1/2</sub>:</b> 1-1,5h. - <b>Duración media del efecto:</b> según perfusión.	(41,42)
	IM	- Emplear cuando la administración intravenosa no sea posible. - <u>Dosis inicial en adultos: 0,4-2,0 mg</u>	- <b>Tmax:</b> 0,25-0,38h. - <b>Inicio efecto:</b> más lento que vía IV. - <b>T.e.<sub>1/2</sub>:</b> 1,24-1,50h. - <b>Duración media:</b> más prolongada que IV: 1,09h	(42)
	SC	- Uso en cuidados paliativos en infusión o bolo subcutáneo	ND	(41,43)
Naloxona 1,8 mg solución para pulverización nasal en envase unidosis (Nyxoid®)	Nasal	- Indicado para la administración inmediata como tratamiento de urgencia en caso de sospecha o confirmación de sobredosis por opioides, que se manifiesta por depresión respiratoria y/o del sistema nervioso central, tanto en entornos no médicos como sanitarios. - <u>Dosis recomendada: 1 pulverización en una fosa nasal.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Si el paciente responde a la primera dosis y recae debe administrarse inmediatamente una segunda dosis en la otra fosa nasal.</li> <li>o Si el paciente no responde, debe administrarse una segunda dosis a los 2-3 minutos en la otra fosa nasal.</li> </ul> - La necesidad de administrar dosis repetidas depende de la cantidad, tipo y vía de administración del opioide causante de la intoxicación.	- <b>Tmax:</b> 0,25-0,50h - <b>Inicio del efecto:</b> antes de que se alcance Tmax. - <b>T.e.<sub>1/2</sub>:</b> 1,85-2,19h - <b>Duración media:</b> más prolongada que IM: 1,27h.	(44)

### BIBLIOGRAFÍA

- Blecha, J. E. *et al.* (2017). An updated synthesis of [<sup>11</sup>C]carfentanil for positron emission tomography (PET) imaging of the  $\mu$ -opioid receptor. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 60 (8), pp. 375-380. DOI: 10.1002/jlcr.3513
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). *Carfentanil: report on the risk assessment of methyl 1 (2 phenylethyl) 4 phenyl(propanoyl)aminopiperidine 4 carboxylate in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances* [en línea]. LU, Publications Office. [Consulta: 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/411341>
- Subramanian, G. *et al.* (2000). Molecular docking reveals a novel binding site model for fentanyl at the  $\mu$ -opioid receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 43 (3), pp. 381-91.
- Shafer, S. L. (2019). Carfentanil: a weapon of mass destruction. *Canadian Journal of Anesthesia*. 66 (4), pp. 351-5. DOI: 10.1007/s12630-019-01295-x
- Carfentanil [en línea]. *National Center for Biotechnology Information* [en línea]. (2023). [Consulta: 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62156>
- Van Bever, W. F. *et al.* (1976). N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. *Arzneimittelforschung* 26 (8), pp. 1548-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771/>
- Zawilska, J. B. *et al.* (2021). Carfentanil - from an animal anesthetic to a deadly illicit drug. *Forensic Science International* 320: 110715. DOI: 10.1016/j.forsciint.2021.110715
- Carfentanil [en línea] (2003-2017). *Elephant Formulary*. Hohenwald (USA), Elephant Care International. [Consulta 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://elephantcare.org/resources/formulary/drug-index/carfentanil/>
- Casale, J. F., Mallette, J. R. y Guest, E. M. (2017). Analysis of illicit carfentanil: Emergence of the death dragon. *Forensic Chemistry* 3, pp. 74-80.
- Feasel, M. G. *et al.* (2016). Metabolism of Carfentanil, an Ultra-Potent Opioid, in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes by High-Resolution Mass Spectrometry. *The AAPS Journal* 18 (6), pp. 1489-99. DOI: 10.1208/s12248-016-9963-5
- Bergh, M. S. S. *et al.* (2019). Evidence for nonlinear accumulation of the ultra-potent fentanyl analog, carfentanil, after systemic administration to male rats. *Neuropharmacology* 158: 107596. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.04.002
- Uddayasankar, U. *et al.* (2018). The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Carfentanil After Recreational Exposure: A Case Report. *Pharmacotherapy* 38 (6): e41-5. DOI: 10.1002/phar.2117
- Ficha técnica Fenantest 0,05mg/ml. Solución inyectable [en línea]. (S. f.). *AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. [Consulta: 22 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/docthtml/ft/41764/FT\\_41764.html](https://cima.aemps.es/cima/docthtml/ft/41764/FT_41764.html)
- Moss, M. J. *et al.* (2017). ACMT and AACT Position Statement: Preventing Occupational Fentanyl and Fentanyl Analog Exposure to Emergency Responders. *Journal of Medical Toxicology* 13 (4), pp. 347-51. DOI: 10.1007/s13181-017-0628-2
- Fentanyl: Emergency Responders at Risk [en línea]. (2021). *CDC: Centers for Disease Control and Prevention*. [Consulta: 21 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/fentanyl/risk.html>
- Navapurkar, V. U. *et al.* (1998). Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia* 81 (6), pp. 881-6. DOI: 10.1093/bja/81.6.881
- Decision on aerosolised use of Central Nervous System-acting chemicals adopted by OPCW Conference of States Parties [en línea]. *OPCW: Organización para la Prohibición de las Armas Químicas* [en línea]. (2021). [Consulta: 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.opcw.org/media-centre/news/2021/12/decision-aerosolised-use-central-nervous-system-acting-chemicals-adopted>
- Köli, T. (2017). Analysis of Central Nervous System acting chemicals. P. Vanininen (ed.) *Recommended operating procedures for analysis in the verification of chemical disarmament*. Finlandia, Universidad de Helsinki, p. 652.
- Case of Finogenov and Others v. Russia [en línea]. (2011). *HUDOC: European Court of Human Rights* [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-108231>
- Myers, S. L., Tavernise, S. y Wines, M. (2022). The aftermath in Moscow: The Chronology: From Anxiety, Fear and Hope, The Deadly Rescue in Moscow [en línea]. *The New York Times*. [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2002/11/01/world/aftermath-moscow-chronology-anxiety-fear-hope-deadly-rescue-moscow.html>
- Stanley T. (2003). Human immobilization: is the experience in Moscow just the beginning? *European Journal of Anesthesiology* 20 (6), pp. 427-8. DOI: 10.1017/s026502150300067x
- Chan, S. (2002). Lethal Moscow Gas An Opiate? [en línea]. *CBS News* [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cbsnews.com/news/lethal-moscow-gas-an-opiate/>

23. Wax, P. M., Becker, C. E. y Curry, S. C. (2003). Unexpected “gas” casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. *Annals of Emergency Medicine* 41 (5), pp. 700-5. DOI: 10.1067/mem.2003.148
24. Brown, D. y Baker, P. (2002). Moscow Gas Likely A Potent Narcotic [en línea]. *Washington Post*. [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/archive/politics/2002/11/09/moscow-gas-likely-a-potent-narcotic/36c9eab7-33b8-44a2-88ec-4e20b1e95a38/>
25. Rieder, J. et al. Moscow theatre siege and anaesthetic drugs. *The Lancet* 361 (9363): 1131. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12869-3
26. Enserink, M. y Stone, R. (2002). Toxicology. Questions swirl over knockout gas used in hostage crisis. *Science* 298 (5596): 1150-1. DOI: 10.1126/science.298.5596.1150
27. Riches, J. R. et al. (2012). Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *Journal of Analytical Toxicology* 36 (9), pp. 647-56. DOI: 10.1093/jat/bks078
28. George, A. V. et al. (2010). Carfentanil-an ultra potent opioid. *American Journal of Emergency Medicine* 28 (4), pp. 530-2. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.03.003
29. Stone, R. (2018). Weapons in waiting. *Science* 359 (6371), p. 24. DOI: 10.1126/science.359.6371.24
30. Synthetic Opioid Overdose Data [en línea]. (2022). *CDC: Centers for Disease Control and Prevention*. [Consulta: 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/synthetic/index.html>
31. Edinoff, A. N. et al. (2023). New Synthetic Opioids: Clinical Considerations and Dangers. *Pain Ther* 12 (2), pp. 399-421. DOI: 10.1007/s40122-023-00481-6
32. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2023). Informe 2022. *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid, Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*, p. 253.
33. Müller, S. et al. (2018). Recreational use of carfentanil - a case report with laboratory confirmation. *Clinical toxicology (Phila)* 56 (2), pp.151-2. DOI: 10.1080/15563650.2017.1355464
34. Deadly Contaminated Cocaine Widespread in Florida [en línea]. (2018). *DEA: Drug Enforcement Administration*. [Consulta: 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.dea.gov/sites/default/files/2018-07/BUL-039-18.pdf>
35. Nalmefene –a long-acting injectable opioid antagonist. (1995). *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 37 (960), pp 97-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565300/>
36. Haymerle, A., Fahlman, A. y Walzer, C. (2010). Human exposures to immobilising agents: results of an online survey. *Veterinary Record* 167 (9), pp. 327-32.
37. Boyer, E. W. (2012). Management of opioid analgesic overdose. *The New England Journal of Medicine* 367 (2), pp. 146-55. DOI: 10.1056/NEJMra1202561
38. Verebey, K. y Mulé, S. J. (1975). Naltrexone pharmacology, pharmacokinetics, and metabolism: current status. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2 (3-4), pp. 357-63. DOI: 10.3109/00952997509005661
39. Leen, J. L. S. y Juurlink, D. N. (2019). Carfentanil: a narrative review of its pharmacology and public health concerns. *Canadian Journal of Anesthesia* 66 (4), pp. 414-21. DOI: 10.1007/s12630-019-01294-y
40. Konieczko, K.M. et al. (1988). Antagonism of morphine-induced respiratory depression with nalmefene. *British Journal of Anaesthesia* 61 (3), pp. 318-23. DOI: 10.1093/bja/61.3.318
41. Naloxona [en línea]. *Red de Antídotos*. [consulta 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://redantidotos.org/antidoto/naloxona/>
42. Ficha técnica Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml. Solución inyectable y para perfusión [en línea]. (2023). *AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69533/FT\\_69533.html#6-datos-farmac-uticos](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69533/FT_69533.html#6-datos-farmac-uticos)
43. Matoses Chirivella, C. et al. (2015). Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farmacia Hospitalaria* 39 (2), pp. 71-9.
44. Ficha técnica Nyxoid 1,8 mg solución para pulverización nasal en envase unidosis [en línea]. [Consulta: 16 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171238001/FT\\_1171238001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171238001/FT_1171238001.html)